

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH  
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MEYERS, Hans-Wilhelm  
Postfach 10 22 41  
50462 Köln  
ALLEMAGNE

|   |  |
|---|--|
| Date of mailing (day/month/year)<br>07 February 2002 (07.02.02) |  |
| Applicant's or agent's file reference<br>001484woMege           | <b>REPLY DUE</b><br>see paragraph 1 below                                  |
| International application No.<br>PCT/EP00/08545                 | International filing date (day/month/year)<br>01 September 2000 (01.09.00) |
| Applicant<br>PHARIS BIOTEC GMBH                                 |  |

1. ☐ REPLY DUE within \_\_\_\_\_ months/days from the above date of mailing

☐ NO REPLY DUE, however, see below

☒ IMPORTANT COMMUNICATION

☐ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

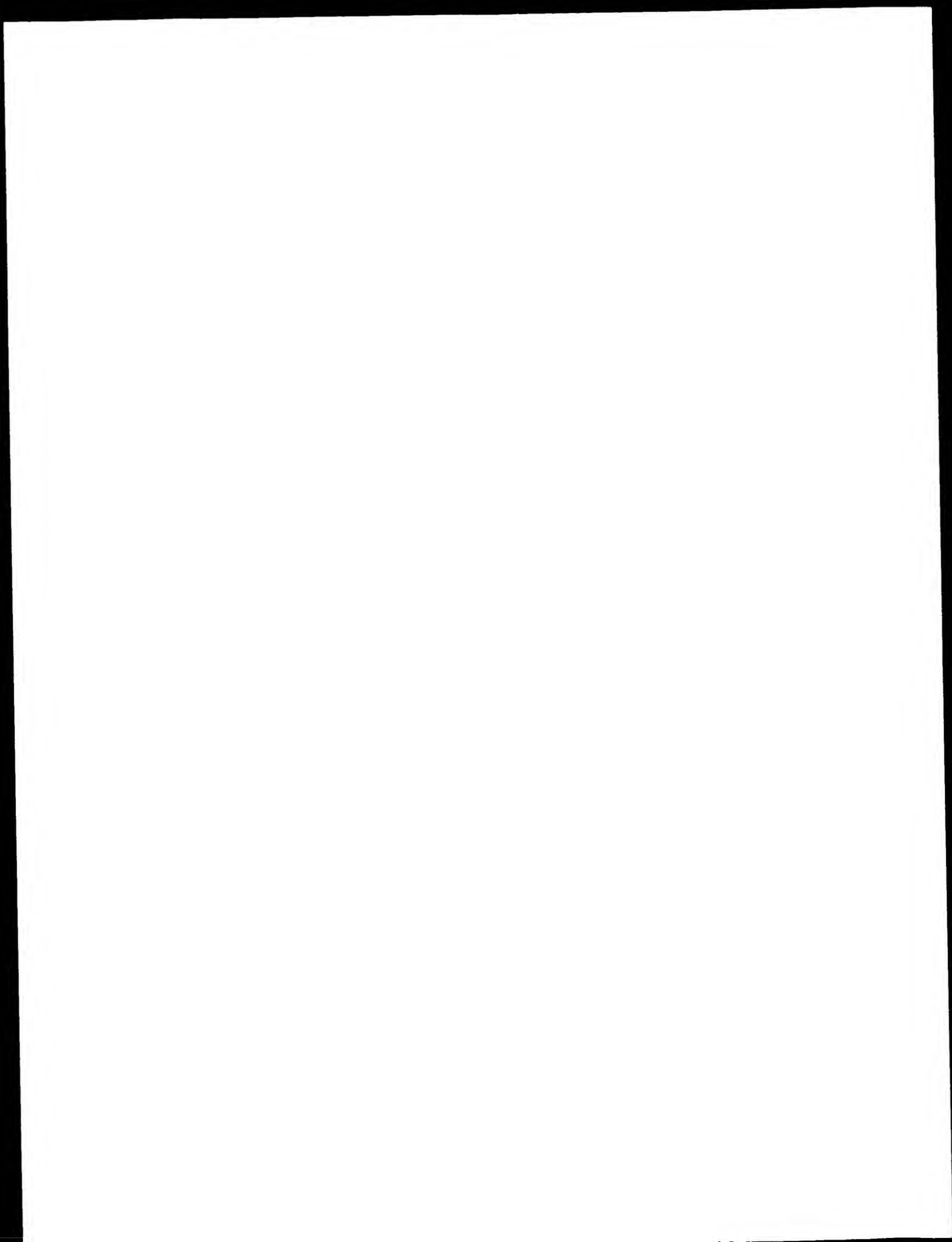
The status of the two following persons have changed to read as follows:

KRAUSE, Alexander

MARONDE, Erik

are applicant/inventors for the US only.

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Gabriele BAEHR |
| Facsimile No. (41-22) 740.14.35   | Telephone No. (41-22) 338.83.38      |



# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

## PCT

### NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

|   |   |
|---|---|
| <b>Date of mailing</b> (day/month/year)<br>28 May 2001 (28.05.01)                 | <b>Applicant's or agent's file reference</b><br>001484woMege          |
| <b>International application No.</b><br>PCT/EP00/08545                            | <b>Priority date</b> (day/month/year)<br>03 September 1999 (03.09.99) |
| <b>International filing date</b> (day/month/year)<br>01 September 2000 (01.09.00) | <b>Applicant</b><br>FORSSMANN, Wolf-Georg                             |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

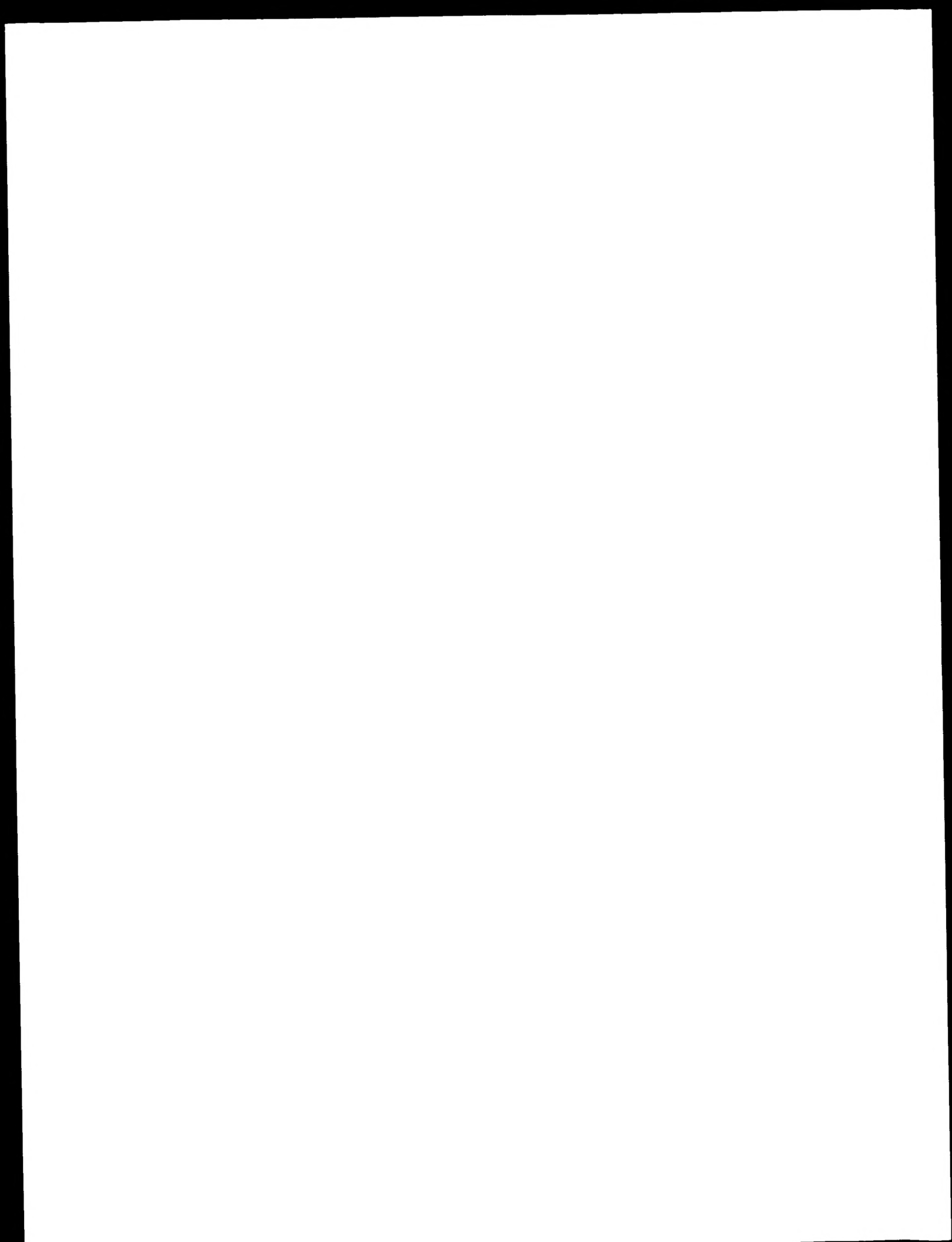
☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
10 March 2001 (10.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

|   |  |
|---|--|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer<br><br><p style="text-align: center;">Claudio Borton</p> Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|--|



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/08545

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/22 A23L3/3463 A23B7/10 A23C9/13 C12H1/052  
A61P31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07K A23L A23B A23C C12H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, FSTA, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | WO 95 28952 A (FORSSMANN WOLF GEORG<br>;HAEMOPEP PHARMA GMBH (DE); VON EICKSTEDT<br>KLA) 2 November 1995 (1995-11-02)<br>----- |                       |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2001

Date of mailing of the international search report

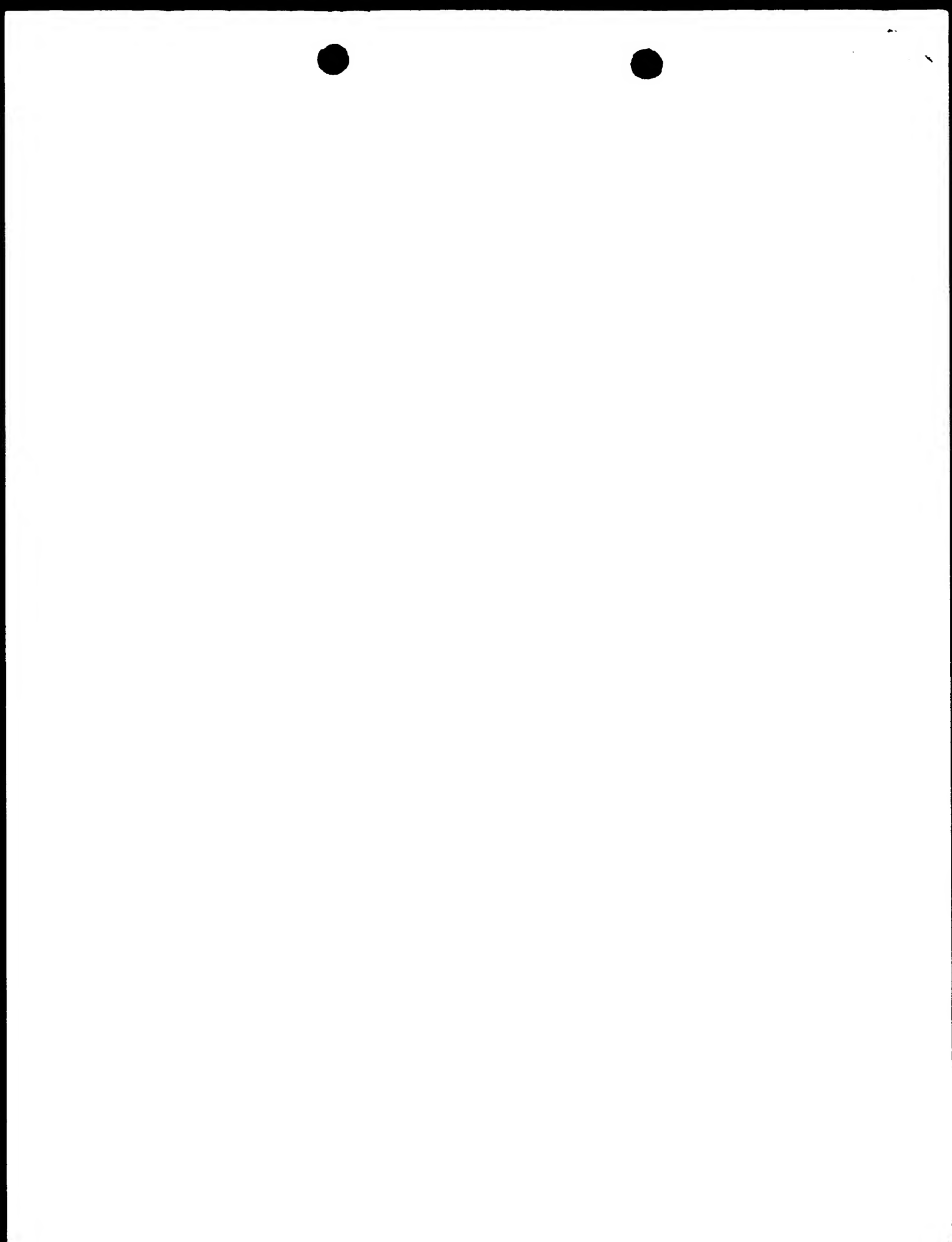
02/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Teyssier, B



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08545

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9528952 A                              | 02-11-1995          | CA 2188143 A               | 02-11-1995          |
|   |                     | DE 4241490 A               | 16-06-1994          |
|   |                     | AU 6646594 A               | 16-11-1995          |
|   |                     | EP 0756491 A               | 05-02-1997          |
|   |                     | JP 9512024 T               | 02-12-1997          |

---





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/17548 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 38/22, A23L 3/3463, A23B 7/10, A23C 9/13, C12H 1/052, A61P 31/02
- (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Blücherstr. 5, 30175 Hannover (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08545
- (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
1. September 2000 (01.09.2000)
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (30) Angaben zur Priorität:  
199 42 230.3 3. September 1999 (03.09.1999) DE
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 26. Juli 2001
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): PHARIS BIOTEC GMBH [DE/DE]; Karl-Wiechert-Allee 76, 30625 Hannover (DE). KRAUSE, Alexander [DE/DE]; Im Oberfeld 21, 31737 Rinteln (DE). MARONDE, Erik [DE/DE]; De-Vries-Hof 3, 30627 Hannover (DE).
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: USE OF NATRIURETIC PEPTIDES AS ANTIBIOTICALLY EFFECTIVE SUBSTANCES FOR TREATING BACTERIAL INFECTIONS

WO 01/17548 A3

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG NATRIURETISCHER PEPTIDE ALS ANTIBIOTISCH WIRKSAME SUBSTANZEN ZUR BEHANDLUNG VON BAKTERIELLEN INFESTIONEN

(57) Abstract: The invention relates to antibioticly effective natriuretic peptides that are used as antibioticly effective preparations. Said peptides are produced by biotechnological and recombinant methods and by chemical synthesis. The antibioticly effective peptides are referred to as natriubiotics. Said natriubiotics can be used as medicaments/veterinary medicaments and food additives in a suitable galenical preparation once the peptides have been chemically synthesized.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibiotisch wirksame natriuretische Peptide zur Verwendung als antibiotisch wirksame Präparate, hergestellt mittels biotechnologischer und rekombinanter Verfahren und chemischer Synthese. Die antibiotisch wirksamen Peptide werden Natriubiotika benannt. Diese Natriubiotika können nach chemischer Peptidsynthese und in geeigneter galenischer Zubereitung als Medikamente/Tiermedikamente und Lebensmittelzusätze verwendet werden.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. onal Application No

PCT/EP 00/08545

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/22 A23L3/3463 A23B7/10 A23C9/13 C12H1/052  
A61P31/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07K A23L A23B A23C C12H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, FSTA, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | WO 95 28952 A (FORSSMANN WOLF GEORG<br>;HAEMOPEP PHARMA GMBH (DE); VON EICKSTEDT<br>KLA) 2 November 1995 (1995-11-02)<br>----- |                       |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2001

Date of mailing of the international search report

02/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Teyssier, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08545

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9528952 A                              | 02-11-1995          | CA 2188143 A               | 02-11-1995          |
|   |                     | DE 4241490 A               | 16-06-1994          |
|   |                     | AU 6646594 A               | 16-11-1995          |
|   |                     | EP 0756491 A               | 05-02-1997          |
|   |                     | JP 9512024 T               | 02-12-1997          |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08545

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/22 A23L3/3463 A23B7/10 A23C9/13 C12H1/052  
A61P31/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07K A23L A23B A23C C12H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, FSTA, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                              | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | WO 95 28952 A (FORSSMANN WOLF GEORG<br>;HAEMOPEP PHARMA GMBH (DE); VON EICKSTEDT<br>KLA) 2. November 1995 (1995-11-02)<br>----- |                    |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/04/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Teyssier, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08545

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9528952 A                                       | 02-11-1995                    | CA 2188143 A                      | 02-11-1995                    |
|  |                               | DE 4241490 A                      | 16-06-1994                    |
|  |                               | AU 6646594 A                      | 16-11-1995                    |
|  |                               | EP 0756491 A                      | 05-02-1997                    |
|  |                               | JP 9512024 T                      | 02-12-1997                    |
| <hr/>  |                               |                                   |                               |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br><b>001484 woMege</b> | <b>WEITERES<br/>VORGEHEN</b><br>siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen<br>Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit<br>zutreffend, nachstehender Punkt 5 |   |
| Internationales Aktenzeichen<br><b>PCT/EP 00/08545</b>          | Internationales Anmeldedatum<br>(Tag/Monat/Jahr)<br><b>01/09/2000</b>   | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br><b>03/09/1999</b> |
| Anmelder<br><b>PHARIS BIOTEC GMBH</b>                           |   |   |

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- ☒ keine der Abb.





# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08545

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/22 A23L3/3463 A23B7/10 A23C9/13 C12H1/052  
A61P31/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07K A23L A23B A23C C12H

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, FSTA, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie <sup>o</sup> | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                              | Betr. Anspruch Nr. |
|------------------------|---|--------------------|
| A                      | WO 95 28952 A (FORSSMANN WOLF GEORG<br>;HAEMOPEP PHARMA GMBH (DE); VON EICKSTEDT<br>KLA) 2. November 1995 (1995-11-02)<br>----- |                    |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Teyssier, B



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08545

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9528952 A                              | 02-11-1995          | CA 2188143 A               | 02-11-1995          |
|   |                     | DE 4241490 A               | 16-06-1994          |
|   |                     | AU 6646594 A               | 16-11-1995          |
|   |                     | EP 0756491 A               | 05-02-1997          |
|   |                     | JP 9512024 T               | 02-12-1997          |
| -----                                     |                     |                            |                     |



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 15 JAN 2002

## PCT

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



|  |  |   |
|--|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>001484 woMege                                     | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) |   |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP00/08545   | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>01/09/2000  | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)<br>03/09/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61K38/22 |  |   |
| Anmelder<br>PHARIS BIOTEC GMBH   |  |   |

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

|  |  |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>10/03/2001  | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>11.01.2002   |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:<br><br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Pa I Soto, R<br><br>Tel. Nr. +49 89 2399 7346  |



**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-6                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-7                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/2-2/2                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:





# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08545

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,      Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

|                                |                 |     |
|--------------------------------|-----------------|-----|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche   | 1-7 |
|                                | Nein: Ansprüche |     |
| Erfinderische Tätigkeit (ET)   | Ja: Ansprüche   | 1-7 |
|                                | Nein: Ansprüche |     |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche   | 1-7 |
|                                | Nein: Ansprüche |     |

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**



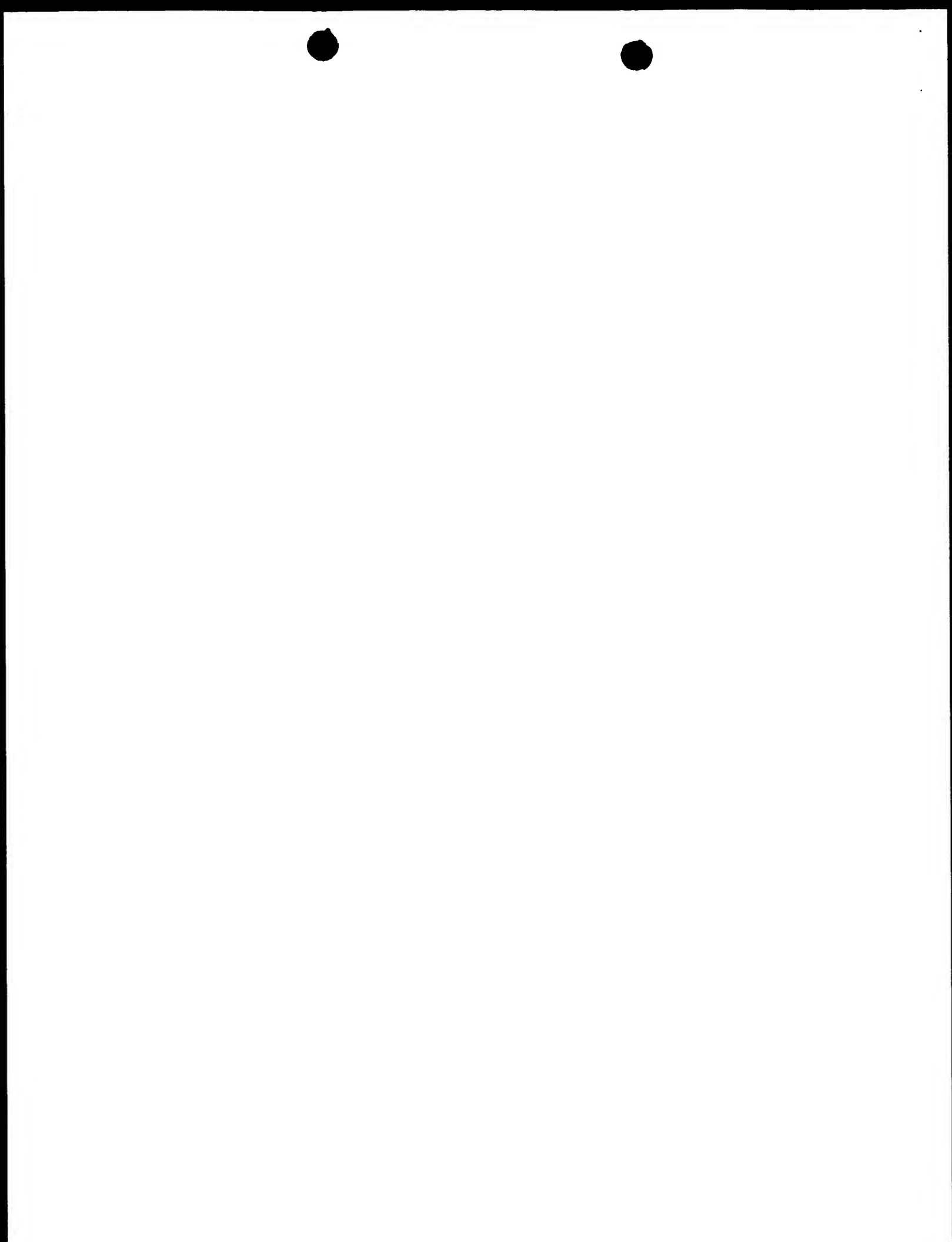
**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Der Gegenstand des unabhängigen **Anspruchs 1** ist die Verwendung von Natriubiotika zur Herstellung eines antibiotisch wirksamen Mittels zur Behandlung einer pathogen veränderten bakteriellen Flora in Magendarmtrakt, respiratorischem und urogenitalem System der Haut, sowie derer Verwendung in der Lebensmitteltechnologie als Hilfstoff bei Gärprozessen und als Konservierungsstoff.
2. Hinsichtlich der *Klarheit* (Artikel 6 EPÜ) der vorliegenden Ansprüche 1-7 wird folgendes bemerkt:
  - 2.a. Der in den Ansprüchen benutzte Begriff "Natriubiotika" hat keine allgemein anerkannte Bedeutung. Dies hat zur Folge, dass die Definition des Gegenstands der Ansprüche nicht klar ist. Zur Beseitigung dieses Einwands scheint es erforderlich, die spezifisch in der Beschreibung genannten Peptiden, d.h. ANP, BNP, CNP und Urodilatin, in die Ansprüche zu übernehmen.
  - 2.b. Der vorliegende Anspruch 1 betrifft zwei ganz verschiedene Verwendungen: die eine in Zusammenhang mit einer therapeutischen Behandlung und die andere im Rahmen der Lebensmitteltechnologie. In den meisten PCT-Vertragsstaaten gibt es besondere Kriterien zur Beurteilung der Patentierbarkeit von Ansprüche, die eine medizinische Anwendung betreffen. Aus diesem Grund sowie im Interesse der Klarheit des Anspruchs sollten die zwei verschiedenen Verwendungen getrennt beansprucht werden.

**NEUHEIT**

3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt die Erfordernisse des Artikels 33(2) EPÜ, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-7 neu ist. Das einzige im internationalen Recherchenbericht zitierte Dokument (A Dokument) offenbart die Verwendung pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Brain Natriuretic Peptide (BNP), phosphoriliertes Urodilatin oder phosphoriliertes CDD/ANP enthalten, zur



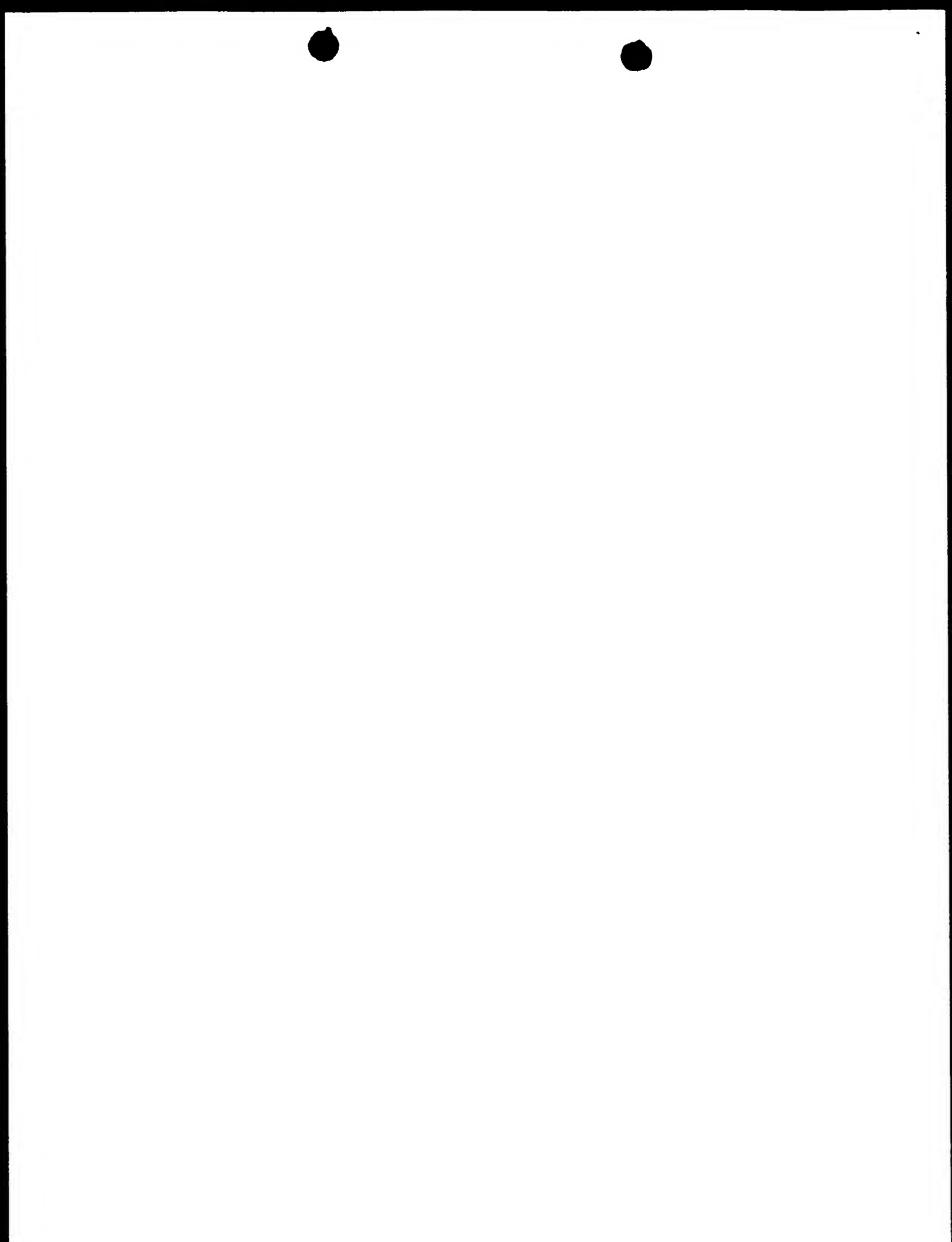
Behandlung von Lungen- und Bronchialerkrankungen. Das Dokument offenbart aber keine der in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verwendungen.

ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT

4. Der Gegenstand der Ansprüche 1-7 beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) EPÜ). Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Problem bestand in der Bereitstellung antibiotisch wirksamer Mittel. Die in der Anmeldung vorgeschlagene Lösung, d.h. durch ANP, BNP, CNP oder Urodilatin wird als erfinderisch betrachtet, da keine Lehre aus dem Stand der Technik den Fachmann dazu veranlassen würde, das technische Problem auf diese Weise zu lösen.

GEWERBLISCHE ANWENDBARKEIT

5. Die vorliegenden Ansprüche 1-7 erfüllen die Erfordernisse des Artikels 33(4) EPÜ weil deren Gegenstand gewerblich anwendbar ist.



Verwendung natriuretischer Peptide als antibiotisch wirksame Substanzen zur  
Behandlung von bakteriellen Infektionen

Die Erfindung betrifft die Anwendung natriuretischer Peptide (ANP, BNP, CNP und Urodilatin), als antibiotisch wirksame Peptid-Präparate. Die Gewinnung erfolgt durch eine chemische Peptidsynthese oder biotechnologische Herstellung und Konfektionierung als galenisch zubereitete Substanz zur medizinischen und tiermedizinischen Verwendung als Medikament.

Bei den Peptiden, die Gegenstand dieser Erfindung sind, handelt es sich um Mitglieder der Familie der natriuretischen Peptide. Atriales natriuretisches Peptid (ANP) der Ratte (Flynn et al., 1983), des Schweins (Forssmann et al., 1983, 1984), und des Menschen (Kangawa and Matsuo, 1984) wurde in seiner Primärstruktur beschrieben. Die in der Niere auftretende Form des ANP, Urodilatin, wurde von Forssmann und Mitarbeitern zuerst 1988 isoliert (Schulz-Knappe et al., 1988). Das Homologe des atrialen natriuretischen Peptides (ANP), das Braintype natriuretische Peptid (BNP) wurde von Sudoh und Mitarbeitern 1988 erstmals isoliert. Eine antibiotische Wirksamkeit wurde für natriuretische Peptide bislang nicht vermutet. Für den Nachweis einer antimikrobiellen Aktivität wird vorzugsweise ein Test durchgeführt, der für basische Peptide geeignet ist. Hier ist der Wachstumshemmtest von Lehrer und Mitarbeitern geeignet, um eine antibiotische Aktivität zu erkennen (Lehrer et al., J. Immun Methods, Vol. 137, S. 167 1991).

Das der Erfindung zugrunde liegende technische Problem bestand in der Bereitstellung antibiotisch wirksamer Mittel. Gelöst wird das Problem durch die Verwendung von natriuretischen Peptiden (Natriubiotika wie ANP, BNP, CNP und Urodilatin) gemäß Anspruch 1. Die Unteransprüche betreffen bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verwendung.

Erfindungsgemäß werden die Natriubiotika verwendet zur Herstellung eines antibiotisch wirksamen Mittels zur Behandlung einer pathogen veränderten

bakteriellen Flora im Magendarmtrakt, respiratorischem und urogenitalem System, der Haut sowie der Verwendung in der Lebensmitteltechnologie als Hilfsstoff bei Gärprozessen und als Konservierungsstoff.

Bei der Verwendung als Arzneimittel werden die Natriubiotika vorzugsweise in Mengen von 1 µg - 1 mg pro Einheit in für Infusionen geeigneten Medien, Salben, Tabletten, Sprays, "slow release"-Kapseln formuliert.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Natriubiotika umfasst auch die Behandlung von Veränderungen der Darmflora, die Behandlung mikrobiell ausgelöster Hauterkrankungen, Behandlung von Abberationen der humanen Vaginalflora. Die erfindungsgemäße Verwendung von Natriubiotika in der Lebensmitteltechnologie umfasst auch die Verwendung als Konservierungsstoff für Lebensmittel oder andere verderbliche Waren, als Hilfsstoff bei industriellen Gärprozessen, z. B. bei der Bierherstellung, bei der Joghurtproduktion sowie der Sauerkrautherstellung.

Humanes ANP 99-126 und Urodilatin wirken überraschenderweise auf grampositive Bakterien wie *B. subtilis*, *M. luteus* und *S. carnosus*, und auf gramnegative Bakterien wie *E. coli*, *N. cinerea* und *P. fluorescens* sowie die Hefe *S. cerevisiae* wachstumshemmend. Ebenso wirkt humanes BNP-312 in der gleichen Art auf grampositive Bakterien wie *B. subtilis*, *M. luteus* und *S. carnosus* und gramnegative Bakterien wie *E. coli*, *N. cinerea* und *P. fluorescens* sowie die Hefe *S. cerevisiae*, wachstumshemmend. Die wachstumsmodulierende Eigenschaft dieser spezifischen natriuretischen Peptide auf bestimmte Keime wurde erstmals eindeutig nachgewiesen.

Über die chemische und biotechnologische Synthese können die natriuretischen Peptide in hochreiner und biologisch aktiver Form hergestellt, und als Medikament eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Stoffe, bestehend aus den synthetischen und rekombinanten Produkten, können die bakterielle Flora des Darms, der Haut und anderer bakteriell besiedelter Körperzonen verändern und bei einer bakteriellen Fehlbesiedlung zu einer Verbesserung der Keimflora führen. Die dargestellten



Reinstoffe lassen sich daher zur Bekämpfung von Durchfällen, insbesondere Säuglingsdurchfällen, also Infektionen des Magendarmtraktes, zusätzlich aber auch des Respirationssystems, des Urogenitalapparates und bei Hautinfektionen, verwenden. Die Präparate sind als Zusatzstoffe für Lebensmittel oder als Therapeutika verwendbar und dienen bei der Herstellung von Lebensmitteln als Hilfsstoffe, insbesondere bei Lebensmitteln, die durch Gärung und andere bakterielle Prozesse hergestellt werden. Bei diesen Präparaten handelt es sich um natürliche Konservierungsmittel.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen und den folgenden Figuren, auf die in den Beispielen Bezug genommen wird, erläutert:

Es zeigen

Fig. 1 Wachstumshemmtest von ANP

Radialer Diffusions-Wachstumshemmtest mit *Streptococcus carnosus* und *N. cinerea* nach Lehrer und Mitarbeitern (Lehrer et al., J Immun Methods, Vol 137, S. 167 1991). Der Wachstumshemmtest ist für den Nachweis antibiotischer Peptide besonders geeignet, da als Trägermaterial statt des sonst üblichen Agar-Agars eine spezielle Agarose verwendet wurde, die keine fixierten Ladungszentren enthält. Nachweisbar sind Hemmhöfe nach Auftrag von 1 µg ANP (beide Keime).

Fig. 2 Wachstumshemmtest von Urodilatin

Radialer Diffusions-Wachstumshemmtest mit *Streptococcus carnosus* und *N. cinerea* nach Lehrer und Mitarbeitern (Lehrer et al., J Immun Methods, Vol 137, S. 167 1991). Der Wachstumshemmtest ist für den Nachweis antibiotischer Peptide besonders geeignet, da als Trägermaterial statt des sonst üblichen Agar-Agars eine spezielle Agarose verwendet wurde, die keine fixierten Ladungszentren enthält. Nachweisbar sind Hemmhöfe nach Auftrag von 1 µg ANP (beide Keime).

Fig. 3 Wachstumshemmtest von BNP-32

Radialer Diffusions-Wachstumshemmtest mit *Streptococcus carnosus* und *N. cinerea* nach Lehrer und Mitarbeitern (Lehrer et al., J Immun Methods, Vol 137, S. 167 1991). Der Wachstumshemmtest ist für den Nachweis antibiotischer Peptide besonders geeignet, da als Trägermaterial statt des sonst üblichen Agar-Agars eine spezielle Agarose verwendet wurde, die keine fixierten Ladungszentren enthält. Nachweisbar sind Hemmhöfe nach Auftrag von 0,1 µg BNP (beide Keime).

Fig. 4 Wachstumshemmtest von CNP

Radialer Diffusions-Wachstumshemmtest mit *Streptococcus carnosus* und *N. cinera* nach Lehrer und Mitarbeitern (Lehrer et al., J Immun Methods, Vol 137, S. 167 1991). Der Wachstumshemmtest ist für den Nachweis antibiotischer Peptide besonders geeignet, da als Trägermaterial statt des sonst üblichen Agar-Agars eine spezielle Agarose verwendet wurde, die keine filiarten Ladungszentren enthält. Nachweisbar sind Hemmhöfe nach Auftrag von 7 µg (*S.carnosus*) und 11 µg (*N. cinera*) CNP.

#### Beispiel 1:

Chemische Synthese der antibiotisch aktiven Peptide ANP, BNP, Urodilatin und CNP

Strategie der Synthese humaner natriuretischer Peptide:

Für die Synthese der Peptide mit den Sequenzen:

Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-Ile-Gly-  
Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-

Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr (ANP/CDD)

Ser-Phe-Lys-Met-Val-Gln-Gly-Ser-Gly-Cys-Phe-Gly-Arg-Lys-Met-Asp-Arg-

Ile-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Lys-Val-Leu-Arg-Arg-His (BNP)

Gly-Leu-Ser-Lys-Gly-Cys-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Gly-Ser-Met-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys (CNP)

Thr-Ala-Pro-Arg-Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-Ile-Gly-Ala-Gln-

Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr (Urodilatin)

wird die Durchflussmethode (Atherton und Sheppard, in "Solid Phase Peptide Synthesis", IRL-Press, Oxford 1989) angewendet. Die genannte Peptidsequenz wird mit Hilfe einer automatischen Peptid-Syntheseapparatur (Minigen 9050) unter Verwendung von FmocAminosäuren synthetisiert. Die Fmoc-Aminosäuren waren L-konfiguriert und in vierfachem Überschuss eingesetzt.

Folgende Aminosäurederviate wurden für die Synthese verwendet:

Fmoc-Lys (Boc), Fmoc-Arg (Pmc), Fmoc-His (Trt), Fmoc-Glu (OtBu), Fmoc-Ser(tBu), Fmoc-Gln(Trt), Fmoc-Leu, Fmoc-Phe, Fmoc-Ile, Fmoc-Val.

Es fehlen Cys, Gly, Met, Asp

Die Synthese wird mit trägergebundener C-terminaler Aminosäure (0,091 mmol Alanin/g Harz) an Fmoc-L-Ala-PEG-PS (Millipore) durchgeführt. Alle Kopplungen von Aminosäurederivaten werden in Anwesenheit von O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TBTU), 1-Hydroxybenzotriazol, Diisopropylethylamin durchgeführt. Folgende Synthesesyklen werden verwendet:

- Fmoc-Abspaltung mit 20% Piperidin in DMF für 10 min
- Waschen mit DMF für 12 min
- Acylierung für 30 min
- Waschen mit DMF für 8 min

Die Synthese wird durch kontinuierliche UV-Detektion verfolgt. Die Synthese wird mit der Abspaltung des N-terminalen Fmoc-Restes abgeschlossen. Das harzgebundene Peptid wird dreimal mit je 50 ml Isopropanol, Eisessig, Isopropanol und Diethylether gewaschen und getrocknet.

Die Peptide werden vom Trägerharz durch Zugabe einer Mischung von TFA-Ethandithiol-Wasser 94:3:3 (v/v/v) abgespalten und mit Ether gefällt.

Die Reinigung des Peptides erfolgt mittels Reversed-Phase-HPLC mit einer C18-Säule (Vydac, 10 µm 300 Å, 20 x 250 mm, Detektion bei 230 nm). Als Laufmittel wurden verwendet: Eluent A: 0,06 % Trifluoressigsäure (TFA), Eluent B: 0,06% TFA in Acetonitril/Wasser (4:1). Die Flussrate ist 10 ml/min, der Gradient ist folgendermaßen: von 20 % B bis 80 % B innerhalb von 70 min. Die reinen Fraktionen werden gepoolt und lyophilisiert.

Die Reinheit und Identität der Peptide wird mit Hilfe der Massenspektrometrie (Quadrupol-Elektrospraymassenspektrometrie, Sciex API 111, Perkin Elmer) und Sequenzierung in einem Gasphasensequenzator (Model 470, Applied Biosystems, Weiterstadt) durchgeführt sowie mit Kapillarzonen-elektrophorese überprüft. Die biologische Aktivität wird durch den Wachstumshemmtest kontrolliert.

## Beispiel 2:

### Rekombinante Herstellung

Die rekombinante Herstellung erfolgt nach üblichen Methoden und führt zu gleichartig reinem Peptid zur galenischen Verwendung.

### Patentansprüche

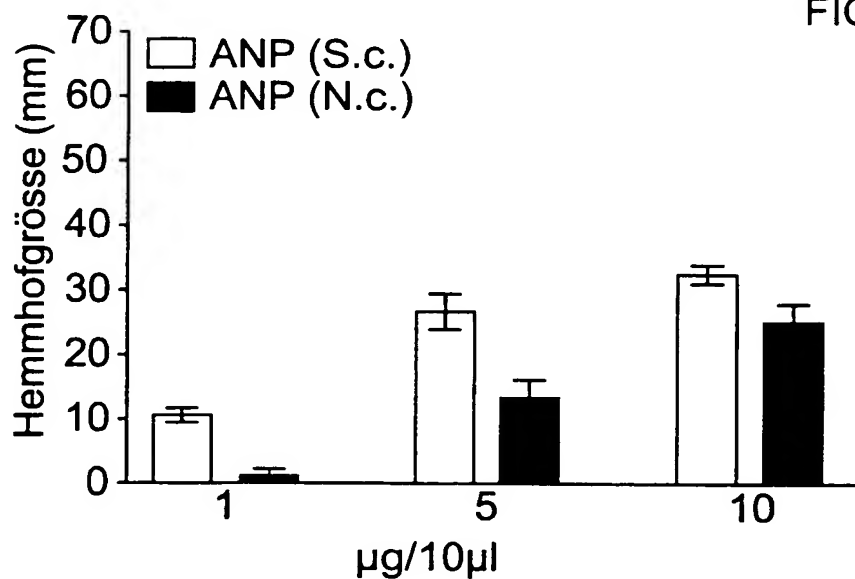
1. Verwendung von Natriubiotika zur Herstellung eines antibiotisch wirksamen Mittels zur Behandlung einer pathogen veränderten bakteriellen Flora in Magendarmtrakt, respiratorischem und urogenitalem System der Haut, sowie der Verwendung in der Lebensmitteltechnologie als Hilfsstoff bei Gärprozessen und als Konservierungsstoff.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Natriubiotika in Mengen von 1 µg-1 mg pro Einheit, zubereitet für Infusionen, Salben, Tabletten, Sprays, "slow release"-Kapseln.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2 zur Behandlung von Veränderungen der Darmflora.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2 zur Behandlung von mikrobiell ausgelösten Hauterkrankungen.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2 zur Behandlung von Abberationen der humanen Vaginalflora.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2 als Konservierungsstoff von Lebensmitteln oder anderen verderblichen Waren.
7. Verwendung gemäß Anspruch 1 und/oder 2 als Hilfsstoff bei industriellen Gärprozessen, z.B. bei der Bierherstellung, bei der Joghurtproduktion und bei der Sauerkrautherstellung.



- 1/2 -

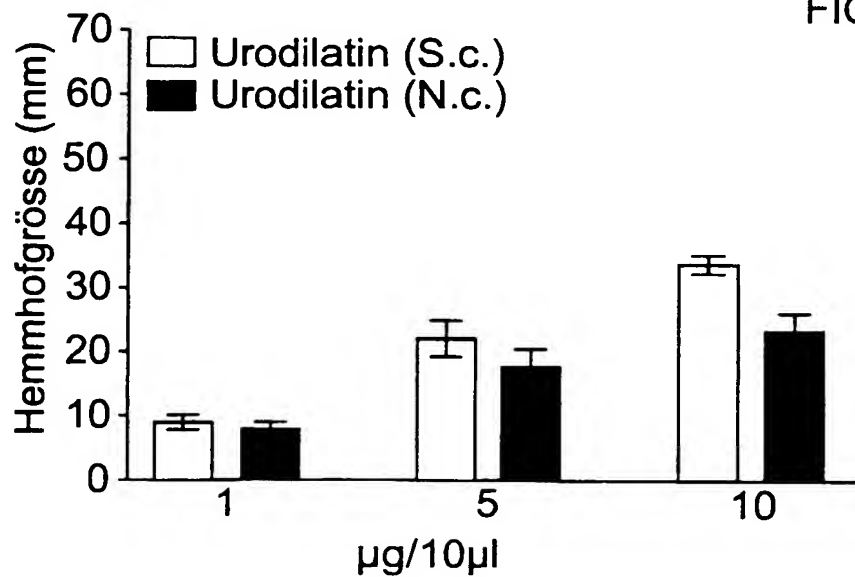
**ANP**  
S.carnosus + N.cinerea

FIG.1



**Urodilatin**  
S.carnosus + N.cinerea

FIG.2

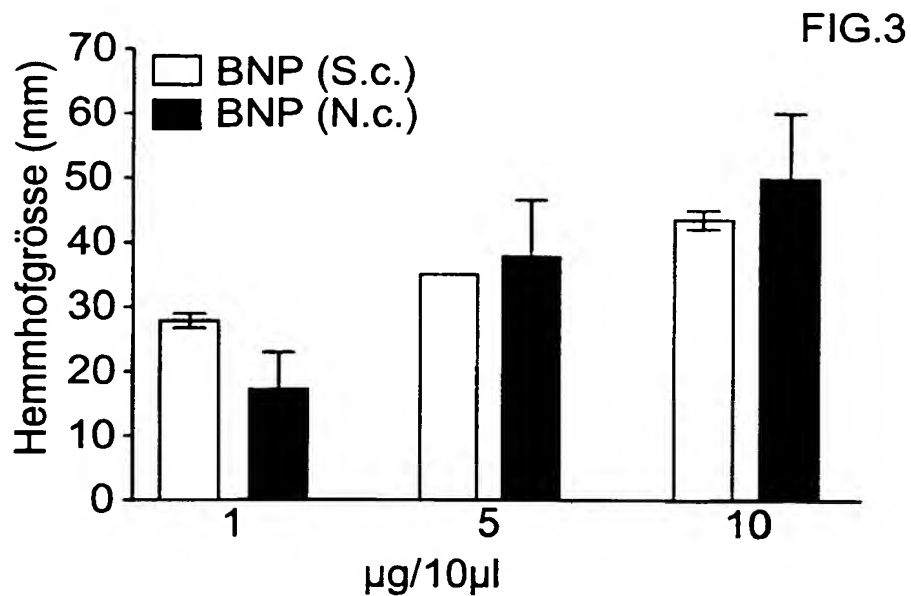




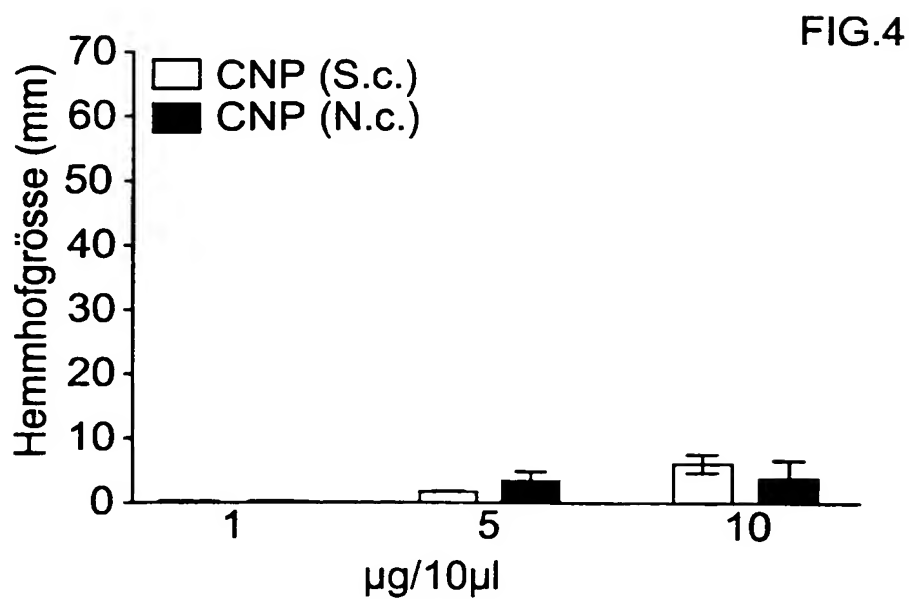


- 2/2 -

**BNP**  
S.carnosus + N.cinerea



**CNP**  
S.carnosus + N.cinerea





**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

3

|  |   |  |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>001484woMege                                      | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/EP00/08545  | International filing date (day/month/year)<br>01 September 2000 (01.09.00)  | Priority date (day/month/year)<br>03 September 1999 (03.09.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K 38/22 |   |  |
| Applicant<br>PHARIS BIOTEC GMBH  |   |  |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|  |   |
|--|---|
| Date of submission of the demand<br>10 March 2001 (10.03.01) | Date of completion of this report<br>11 January 2002 (11.01.2002) |
| Name and mailing address of the IPEA EP                      | Authorized officer  |
| Facsimile No.  | Telephone No.   |



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08545

## 1. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-6, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-7, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/2-2/2, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/EP 00/08545

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

|                               |        |     |     |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-7 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-7 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-7 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |

## 2. Citations and explanations

1. The subject matter according to independent **Claim 1** is the use of natriubiotics for producing an antibiotically effective agent for treating a pathogenically modified bacterial flora in the gastro-intestinal tract, respiratory and urogenital system of the skin and their use in food technology as an auxiliary agent in fermentative processes and as a preservative.
2. With regard to the clarity (PCT Article 6) of the present Claims 1 to 7, the following is noted:
  - 2.a. The term "natriubiotics" used in the claims does not have a generally recognized meaning. Consequently, the definition of the subject matter of the claims is not clear. To overcome this objection, it appears necessary to also include the peptides specifically mentioned in the description, i.e. ANP, BNP, CNP and urodilatin, in the claims.
  - 2.b. The present Claim 1 relates to two entirely different uses: one in conjunction with a therapeutic treatment and the other within the scope of food technology. Most of the PCT Contracting States have special





criteria for evaluating the patentability of claims that relate to a medical application. For this reason and for the sake of clarity of the claim, the two different uses should be claimed separately.

#### NOVELTY

3. The present application meets the requirements of PCT Article 33(2), since the subject matter according to Claims 1 to 7 is novel. The only document (A document) cited in the international search report discloses the use of pharmaceutical compositions which contain Brain Natriuretic Peptides (BNP), phosphorylated urodilatin or phosphorylated CDD/ANP for treating lung and bronchial diseases. However, that document does not disclose any of the uses claimed by the present application.

#### INVENTIVE STEP

4. The subject matter according to Claims 1 to 7 also involves an inventive step (PCT Article 33(3)). The problem to be solved by the present invention consisted in providing antibiotically effective agents. The solution suggested by the application, i.e. the use of ANP, BNP, CNP or urodilatin, is regarded as inventive, since no teaching from the prior art would prompt a person skilled in the art to solve the technical problem in this way.

#### INDUSTRIAL APPLICABILITY

5. The present Claims 1 to 7 meet the requirements of PCT Article 33(4), since their subject matter is industrially applicable.

